

〈ニセコ(札幌)カンファレンス〉

## 悪性脳腫瘍治療の現状と問題点

金沢大学医学部 脳神経外科 山下純宏

### 1. はじめに

CT, MRI の発達普及により脳腫瘍の存在診断、部位診断は極めて正確に行えるようになった。近年、外科的治療の技術的な面での発達も著しく、顕微鏡手術はもとより、CUSA、レーザー、術中超音波診断、術中誘発電位記録、術中神経刺激装置、頭蓋底手術手技の改善などにより、脳腫瘍の手術は極めて安全かつ正確に行われるようになった。かつて1960年代には50%以上であった、脳腫瘍の術後1ヶ月以内の手術死亡率は現在では1-2%程度にまで改善している。それでは、脳腫瘍の治療に関してすべて問題は解決しているかという、決してそうではない。確かに入院中の死亡率は低下したものの、悪性脳腫瘍の長期生存成績は依然として芳しくはない。

### 2. 脳外腫瘍か脳内腫瘍か

脳腫瘍は人口10万当り年間約10例発生するといわれているが、脳腫瘍にはさまざまな種類のものが含まれる。脳腫瘍は大きく2つに分けることができる。それは髄膜腫に代表される頭蓋内脳外腫瘍と、膠芽腫に代表される頭蓋内脳内腫瘍である (Fig. 1)。前者は一般に組織学的に良性腫瘍であり、後者は一般に悪性腫瘍である。脳外腫瘍では腫瘍は境界鮮明で、周囲の脳は単に圧迫されているだけであるから、原則として手術さえうまく済めば病気が治癒するので、外科的手術が決定的な意味を持つ。一方、脳内腫瘍では腫瘍は周囲の脳組織を破壊しつつ浸潤性に発育するので、完全摘出は困難であり、取れば取るほど再発までの時間は稼げるが、取れば取るほど神経

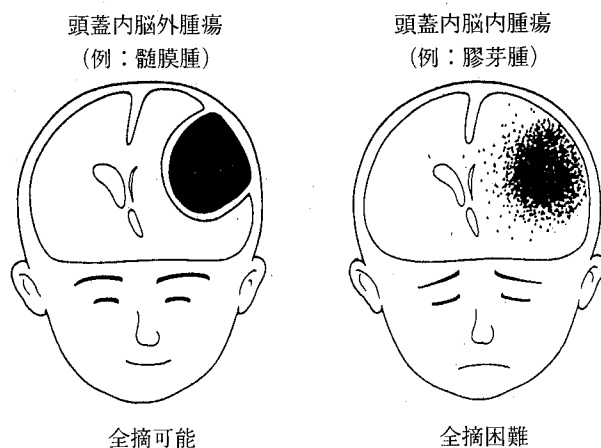


Fig.1 脳内腫瘍と脳外腫瘍

脱落症状が残ることになる。やむを得ないので、症状を悪くしない範囲内ですできるだけ摘出し、後は術後の補助療法に委ねることになる。

判り易くするために大きく2つに分けたが、詳しく言えば、脳腫瘍は更に色々の種類に分類される。脳外腫瘍としては髄膜腫の他に神経鞘腫、下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、血管芽腫などがあり、いずれも組織学的には良性である。手術による全摘、そして治癒が治療目標になる。脳内腫瘍は一般にグリオーマと呼ばれるものである。中には視神経膠腫や小脳星細胞腫のように例外的に良性の

ものもあるが、大部分は膠芽腫 (glioblastoma) と悪性星細胞腫 (anaplastic astrocytoma) である。この場合には治療の目標は、治癒というよりはむしろ延命である。何もしないよりは少しでもましな治療法を選んで行なうことになる (Fig. 2)。このように一口に脳腫瘍といっても、1) 脳外腫瘍か脳内腫瘍か、2) 手術的に到達可能部位にあるか否か、3) 組織学的に悪性であるか否か、によって治療方針および予後が根本的に異なる。脳腫瘍全国集計調査報告<sup>6)</sup> (1990) のデータから各種脳腫瘍の相対的頻度を Fig. 3 に示す。

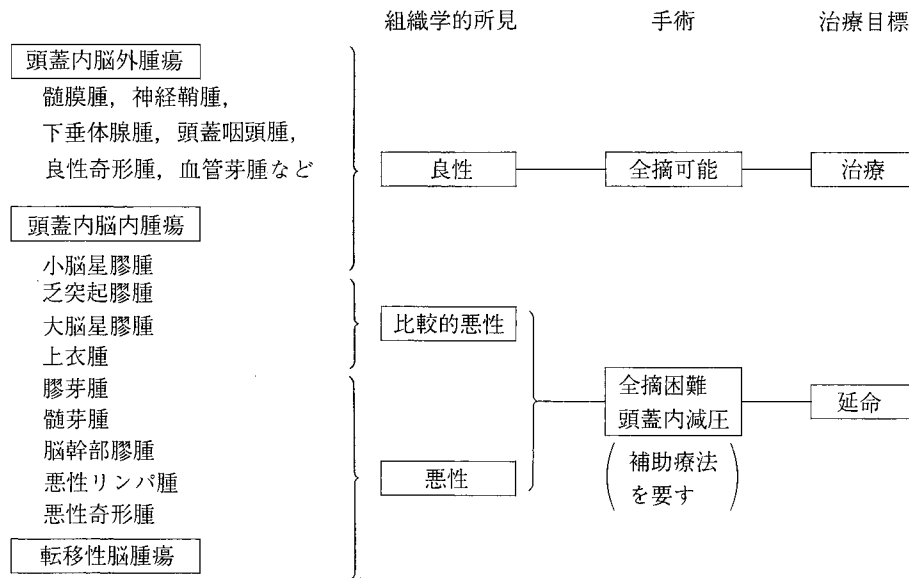
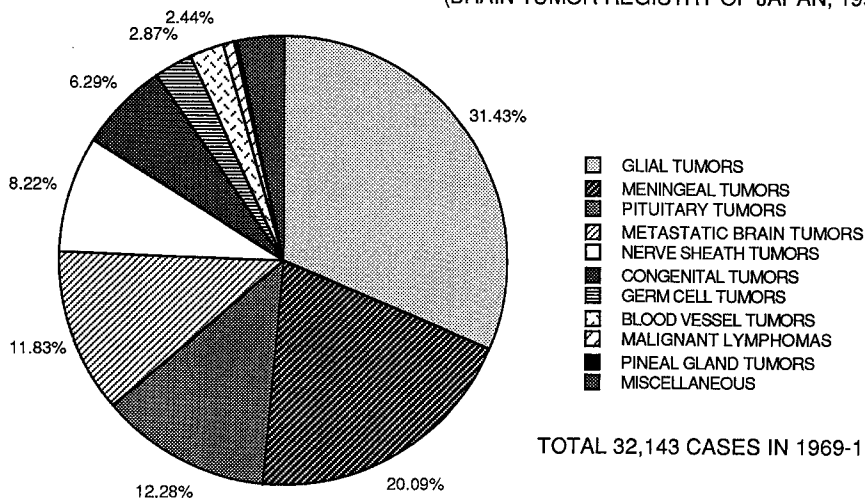


Fig.2 各種脳腫瘍の治療方針

### RELATIVE INCIDENCE OF BRAIN TUMORS

(BRAIN TUMOR REGISTRY OF JAPAN, 1990)



TOTAL 32,143 CASES IN 1969-1981

Fig.3 各種脳腫瘍の相対的頻度 (全国集計調査報告<sup>6)</sup>より)

### 3. 悪性脳腫瘍の集学的治療

悪性脳腫瘍に対する治療はこれという切札はないので、結局様々な種類の治療を組み合わせるようになる。知恵を絞って行なう併用療法は最近の言葉では集学的治療 (multidisciplinary treatment) と呼ばれる。悪性グリオーマの集学的治療法としては、1) 外科的治療、2) 放射線治療、3) 化学療法、4) 免疫療法、5) 温熱療法、さらに最近では6) 遺伝子療法などが挙げられる。外科的治療と放射線治療は世界中でコンセンサスが得られているが、化学療法以下は効果の不確かさ、副作用、設備、cost-performance の問題があり、症例毎に、また設備等の状況により検討されるべき段階である (Table 1)。

Table 1 悪性脳腫瘍に対する集学的治療

1. 外科的治療  
全摘、亜全摘、部分摘出、生検
2. 放射線治療  
外照射 (コバルト、ライナック)  
術中照射 (ベータトロン、ライナック)  
組織内照射 (ヨード、イリジウム)  
コバルト集中照射 (ガンマーナイフ)  
硼素中性子捕捉  
プロトン照射  
バイメゾン照射
3. 化学療法  
静脈内投与、動脈内投与  
髄腔内投与、腫瘍内投与
4. 免疫療法  
BRM (OK432、インターフェロン、TNFなど)  
LAK療法  
モノクロナル抗体による標的療法
5. 温熱療法
6. 遺伝子療法  
抑制癌遺伝子  
アンチセンスオリゴヌクレオチド

### 4. 外科的治療

集学的治療の中で mass reduction という意味で最も威力のあるのは外科的治療であり、治療の根幹をなすの

はやはり外科的治療である。それ以外の治療法は、外科的治療に対する補助的療法と呼ばれる。治療技術の進歩と人口の高齢化に伴い、手術適応が拡大され、かつては手術は不可能と考えられたリスクの高い患者も手術の対象とされる傾向にある。悪性グリオーマに対する手術の目的は2つある。第1は組織学的診断の確定である。いくら画像診断が進歩したとはいえ、画像は病変の影でしかない。画像診断は組織学的診断により裏打ちされねばならない。正確な診断のもとにはじめて的確な治療方針を立てることができる。治療成績を科学的に分析するためにも組織学的診断は必須である。手術の第2の目的は腫瘍組織の摘出である。摘出の程度が大きければ大きいほど治癒に近づくことになるが、QOL (quality of life) を考える場合、摘出することによって生ずる神経学的脱落症状とのかねあいが極めて重要となる。悪性グリオーマは浸潤性に発育するが、その程度は色々で、隣接する脳回とは鮮明に境界され、深部の白質にのみ浸潤性に繋がっているものから、diffuse glioma とか gliomatosis cerebri といわれるように、脳の肉眼的形状を保持したまま、周囲の脳へ瀰漫性に浸潤するものまでさまざまである。CT, および MRI-T1WI で増強される腫瘍性病変の周囲の低吸収域は、脳浮腫のみの場合、腫瘍浸潤の場合、およびこれらの両者が種々の比率で混合している場合があり、画像のみからは予測できない<sup>2)</sup>。

### 5. 放射線治療

放射線治療は悪性脳腫瘍の補助療法の中で最も歴史が古く、最も重要なものである。原発性脳腫瘍は中枢神経系以外へは転移せず、また正常の中枢神経系は非増殖系である。したがってこの観点からは脳腫瘍は局所療法としての放射線治療の対象としては理想的な腫瘍のように思われる。

膠芽腫に対する放射線治療の効果に関するわれわれのデータによれば、手術のみの場合の MST (median survival time) が5ヶ月のところ、コバルト60による、通常の放射線治療を施行すると、MST が12ヶ月に延長した<sup>13)</sup>。膠芽腫に対する放射線治療について、米国で行われた prospective randomized study のデータによれば<sup>11)</sup>、手術のみの群、手術プラス放射線治療で総線量5000rad の群、5500rad の群、6000rad の群の計4つのグループに分けて比較したところ、MST はそれぞれ20週、28週、35週、42週と、6000rad までは線量依存的に生存成績が

向上した (Fig. 4)。ところが6000rad 以上に増やすことはできない。なぜならば、これ以上総線量を増やすと、高頻度に遅発性放射線壊死、その他の放射線障害が発生するからである。

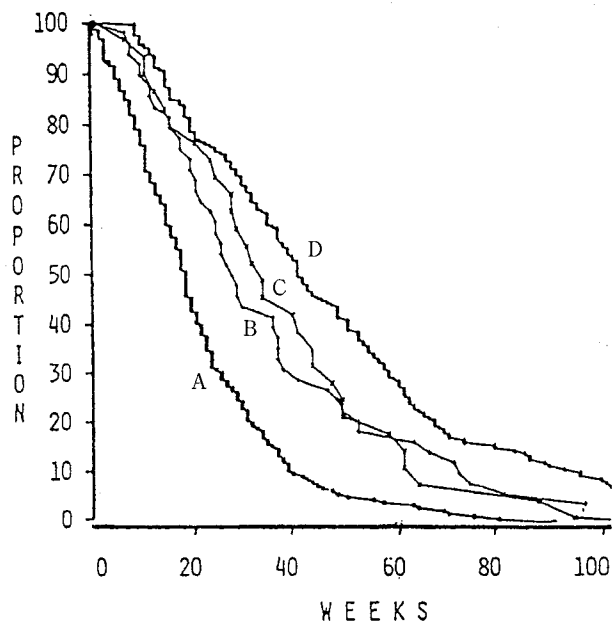


Fig.4 膠芽腫に対する放射線治療の効果  
(A) no radiotherapy, (B) 5000 rad,  
(C) 5500 rad, or (D) 6000 rad.  
(Walker, et al<sup>13)</sup>より引用)

放射線治療の副作用には急性期のものと慢性期のものがある。急性期の副作用には食欲不振と全身倦怠感がある。白血球減少などの骨髄抑制は髄芽腫、胚細胞腫などに対して全脳脊髄照射が行われる場合に特に高度である。白血球が2000以下になれば放射線治療を一時中断し、回復を待って再開継続すべきである。慢性期の副作用としては、1) 遅発性放射線脳障害、a.可逆性遅発性脱髄、b.遅発性放射線脳壊死、2) 脳主幹動脈閉塞、3) 化学療法剤 (特に MTX と ACNU) の併用による脳障害、4) 脳組織内石灰化、5) 脳萎縮、6) 放射線誘発脳腫瘍、などが挙げられる。総線量が60 Gy 以下に抑えられている限りこれらの脳障害の頻度はそれほど高いものではないが、脳組織の脆弱性には個体差があるのでこの合併症の可能性を常に念頭におく必要がある。近年の CT, MRI

の普及により放射線脳障害の発見率が高くなっている事実から考えても、自宅で死亡したため腫瘍死とみなされていた過去の症例の中にも、慢性期の放射線脳障害によって死亡した症例が潜在していた可能性は否定できない<sup>9)</sup>。近年慢性期の放射線脳障害に対する認識が高まり、長期間の生存が期待できる良性の脳腫瘍に対する放射線治療には余程慎重でなければならない。3歳以下の乳幼児の脳腫瘍に対する放射線治療は、長期生存した場合には高頻度に身体精神発育障害をきたすので、これらの症例には放射線治療よりもむしろ化学療法を優先させるのが最近の傾向である<sup>7)</sup>。

放射線は同じ総線量でも、分割して照射すると放射線障害が起りにくいことが知られている。通常の外照射では、総線量50-60Gy を、1回線量2 Gy、週5回、5-6週間かけて照射する方法が一般的である<sup>5)</sup>。放射線照射後の DNA 損傷の修復が、腫瘍細胞におけるよりも正常細胞において速いという点に着目して、1回線量を朝夕の2回に分けて行なわれるのが hyperfractionation 法である。

悪性脳腫瘍そのものに対する放射線治療の効果は線量依存的に増加するが、総線量は正常脳組織の耐容線量によって制限されるので、その効果には自ずから限界がある。この放射線治療の限界を突破すべく、さまざまな試みが検討されている。将来の方向性としては、一つは腫瘍細胞の放射線感受性を高めることであろうし、もう一方では正常脳組織への被曝を最小限にして、腫瘍に対する線量を選択的に高めることであろう。近未来的に有望視されているのが、術中照射療法、組織内小線源照射、ガンマナイフであり、更に硼素中性子捕捉療法、プロトン照射療法、パイメゾン照射療法などは理論的に優れているので、将来的に有望である。

## 6. 化学療法

悪性グリオーマに対する化学療法剤としては、血液脳関門を通過しやすいニトロソユレア系薬剤、特に ACNU が最も広く用いられている。日本で行われた、ACNU の効果に関する共同研究の結果によれば、CT 上の腫瘍縮小率からみた奏効率は、放射線治療単独群では、13.5%であるのに対して、放射線治療プラス ACNU 投与群では47.5%であり、統計学的に有意の差を認めた。このデータはわれわれが化学療法剤として ACNU を用いる時の有力な根拠の1つになっている。しかしながら

MST は14ヶ月と12ヶ月であり、統計学的に有意の差を見出すことができなかった<sup>10)</sup>。

治療成績の評価方法の中で、最も客観的で説得力のあるのは、CT 上の腫瘍縮小効果と生存期間の延長である。CT 上で一旦は縮小しても、短期間で再発すれば、結果的には生存期間の延長に反映しない。そういう意味では、ACNU は有効ではあるが、その効果の程度は放射線治療ほどではないといえる。

われわれは最近、自家骨髄移植を併用した ACNU の大量化学療法を試みている。このアイデアは決して新しいものではないが、自家骨髄移植の技術が発達し、G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) が使用可能になったので、この治療法の新たな可能性が生まれてきたと考えている。しかし、悪性グリオーマに対して真に切れ味のよい有効な薬剤がないこと、自家骨髄移植で修復できるギリギリの薬剤投与量の設定が容易ではないこと、同じ薬剤投与量によって引き起こされる骨髄抑制に個体差があること、などが問題点である<sup>11)</sup>。

機能温存を図った縮小手術という観点からは、画像上増強される病変のみを可及的に摘出し、手術時に頭蓋骨にリザボアを設置して術後に行う腫瘍摘出腔内局注療法は、全身に及ぼす副作用もなく合理的な方法といえよう。主要病変を摘出することにより、多くの場合、脳浮腫は術後1-2週間のうちに著明に消退する。頭皮下の Ommaya's reservoir に連結した多孔性バスケットを腫瘍摘出腔に留置して、術後に放射線治療と共に局所化学療法を施行する。局所化学療法としては ACNU 10mg あるいは MCNU 2.5mg を週1-2回の割で合計10回投与する。われわれの経験ではこれ以上の大量の薬剤を局所投与すると神経毒性が強くなる<sup>12)</sup>。長期間の経過のうちに腫瘍摘出腔内に留置した多孔性バスケットの周囲に線維性被膜が形成され、薬剤を局所投与しても被膜外の腫瘍組織に到達しなくなる可能性があるとはいえ、主要病変摘出後の腔内に僅かに腫瘍細胞が残存しているという状況では、本法により治癒とはいわないまでも、プラスアルファの効果は十分に期待できる症例があると思われる。

## 7. 免疫療法

脳には、1) 血液脳関門が存在する、2) リンパ系が欠如している、3) 脳細胞の抗原呈示能力が欠如あるいは減弱している、4) 脂肪過多の環境にある、などの特殊な面がある。一方、手術後に頭蓋骨にリザボアを設置して、

局所療法を行うことは容易である。多数の施設で、LAK (lymphokine activated killer cells) や、CTL (cytotoxic T-lymphocytes) や、TIL (tumor infiltrating lymphocytes) を用いて養子免疫療法が試みられてきたが、その有効性に関するコンセンサスはまだ得られていない。ただし、実験的には、in vitro および in vivo で種々のリンホカインやサイトカインのグリオーマ細胞に対する、種々の興味ある事実が認められている<sup>4)</sup>。

インターフェロン (IFN) が臨床に應用され始めてから既に約10年を経過し、かなりの臨床経験が蓄積された。IFN- $\alpha$  および  $\beta$  を単独で寛解導入療法として全身投与あるいは局所投与する限り、悪性グリオーマに対する有効率は20-30%である。天然型 IFN- $\beta$  を放射線治療、ACNU 化学療法と併用した場合 (IAR 療法) の有効率は約40%である。天然型 IFN- $\beta$  の維持療法における有用性について、現在多施設間の共同研究で検討されている。Tumor necrosis factor (TNF) の脳腫瘍に対する臨床治験が現在進行中である。モノクロナル抗体を用いたターゲティング療法に関しても熱心に研究が行なわれている<sup>13)</sup>。

## 8. 各種治療法の相対的効果と副作用

画像上で見える範囲での腫瘍縮小効果に関しては、外科的治療が最も強力であり、放射線治療がそれに次ぐ。一般に悪性グリオーマに対して化学療法は放射線治療ほどの効果は期待できない。免疫療法に関しては依然として研究段階であり、必須の治療といえるまでに確立されてはいない。

副作用に関しては、それぞれの治療法により内容が極めて特徴的である。外科的治療ではその侵襲性が最大の問題であり、手術さえ乗り切れば、後に尾を引くような副作用はない。放射線治療では、慢性期の遅発性放射線脳壊死が最大のネックになる。数年経過して腫瘍は治癒したかと思っていた矢先に、放射線治療による脳障害が出現した場合には、医原性であるだけに治療を担当した側としては実に情けない思いをさせられる。化学療法の副作用は主として治療期間中の骨髄抑制である。白血球が1000以下になれば個室に隔離する必要がある。血小板が5万を切れれば血小板輸血を行う必要がある。免疫療法として IFN や TNF を全身投与すると発熱と白血球減少が高頻度で認められるが、骨髄そのものは抑制されていないので投薬を中止すれば短期間に復旧する。免疫療法に関しては、現状では副作用も少ないが、その効果も大

きくはない。温熱療法、遺伝子療法に関しては限られた施設で実験的に行なわれている段階であり、未だ一般的ではない。以上のように、各種治療法のプラスとマイナスの効果を十分に理解して、個々の症例に応じて、きめ細かな治療計画を立てるべきである (Fig. 5)。

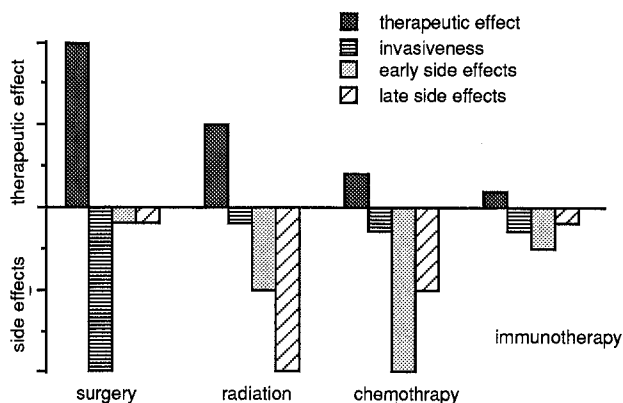


Fig.5 集学的治療における各種治療法の相対的治療効果と副作用の比較 (治療効果を上方向に、副作用を下方向にそれぞれ概念的に示した)。

## 9. 悪性グリオーマの予後関連因子

悪性グリオーマの予後関連因子としては、1) 年齢、2) Performance Status (PS)、3) 組織学的悪性度、4) 外科的摘出程度、5) 放射線治療があげられる。年齢は若いほど予後が良い。PSはある意味では脳腫瘍の病期を表現しているといえることができる。組織学的悪性度の高いものは予後は不良である。外科的摘出程度は腫瘍の部位により大きく影響される。運動領野、間脳、大脳基底核、脳幹部に発生した悪性グリオーマでは全摘は到底困難である。これらの予後因子はあくまでも相対的なものであり、たとえ予後因子に恵まれていたとしても、膠芽腫の患者が2年以上生存することは極めて希である<sup>8)</sup>。最近の30年間に手術死亡率が劇的に改善したことは事実である。しかしながら、残念なことに膠芽腫の患者の退院後の長期生存率は過去30年間ほとんど変わっていない。

## 10. 分子生物学の進歩

近年の分子生物学の進歩により、悪性グリオーマの病因論に対しても、分子生物学的アプローチが盛んに行わ

れている。膠芽腫の半数近くの症例で、癌遺伝子の一つである、epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子の増幅が見られるという報告がある<sup>1)</sup>。いくつかの遺伝性の腫瘍、すなわち血管芽腫、下垂体腺腫、網膜芽腫、骨芽腫、聴神経鞘腫、髄膜腫などにおいて癌抑制遺伝子が発癌に関与している可能性が指摘されている<sup>3)</sup>。悪性グリオーマの原因は単一であるとは到底考えられない。EGFR 遺伝子の増幅、その他の癌遺伝子が activator として作用し、p53遺伝子の欠失あるいは変異、その他の未知の癌抑制遺伝子の欠失あるいは変異が、増殖制御解除因子として作用して、正常グリアから分化型星細胞腫、未分化型 (悪性) 星細胞腫、そして、膠芽腫へと多段階的に発癌と悪性化がおこるものと考えられる。

## 11. 将来展望

悪性脳腫瘍の治療において、手術死亡率は近年めざましく改善された。特に術前の画像診断、手術手技、術後合併症管理などにおいて著しい進歩の跡が認められる。しかしながら退院後の長期生存成績となると、その進歩の度合は遅々としている。ただし、このような疾患に関するわれわれの理解がかなり深まったため、以前に比べると個々の症例についてどの程度の治療がどれくらいのところまで達成可能かということ、予想できるようにはなってきた。

悪性脳腫瘍の治療の将来を考える場合、何よりも大きな問題は、tumor heterogeneity であろう。悪性腫瘍はたとえ同じ組織診断名がつけられても、個々の症例は組織形態学的に heterogeneous であるのみならず、同一腫瘍内でも部位的に heterogeneous である。さらに形態学的に同じであっても、増殖能ならびに、放射線治療や化学療法に対する感受性などに関する kinetics が heterogeneous であるかも知れないし、また癌遺伝子、癌抑制遺伝子の関与の仕方に関して genotypic に heterogeneous であるかも知れない。悪性グリオーマの原因を解明するためには、一般の癌と同じく、細胞の進化、遺伝、発生、分化、老化などに関する生物学的な基本原則の理解をさらに深めることが肝要である。

治療成績を改善するためには、現行の治療法をさらに工夫することは勿論であるが、次の2つの可能性を強調しておきたい。第1に細胞増殖の機構のどこかの段階でブロックして、増殖を抑える工夫をすることである。autocrine mechanism における受容体をブロックするの

も一つの方法であろうし、癌抑制遺伝子を腫瘍細胞に持ち込んで遺伝子治療するのも一つの方法であろう。第2には腫瘍を完全に撲滅できないまでも腫瘍と、宿主である患者が仲よく共存する方法を模索することである。推計学的にその有効性を証明することは容易ではないが、BRM (biological response modifier) の有用性がこの当りで評価されるべきなのかも知れない。

因子 (CSF) を用いた援護療法…。脳神経外科 18:329-338,1990

15) 山下純宏、川村哲朗：脳腫瘍の免疫療法。神経科学レビュー 5:218-241, 1991

## 文 献

- 1) Bigner SH, Vogelstein B : Cytogenetics and molecular genetics of malignant gliomas and medulloblastoma. Brain Pathology 1:12-18,1990
- 2) Burger PC, Heinz ER, Shibata T, et al: Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. J Neurosurg 68:698-704,1988
- 3) Collins VP, Nordenskjold M, Dumanski JP : The molecular genetics of meningiomas. Brain Pathology 1:19-24,1990
- 4) Iwasaki K, Kikuchi H, Miyatake S, et al: Clonal analysis in the ultrastructure of cell-to-cell interspecific cytotoxic T lymphocytes. Cell Immunol 126:164-175, 1990
- 5) Liebel SA, Sheline GE: Radiation therapy for neoplasms of the brain. J Neurosurg 66:1-22,1987
- 6) 脳腫瘍全国統計委員会編：脳腫瘍全国集計調査報告。VOL.7, 1990
- 7) Rutka T, Hoffman HJ, Humphery RP, et al: Medulloblastoma: Experience from the last decade at the Hospital for Sick Children (1980-1989) (Abstract). 4th International symposium on Pediatric Neuro-Oncology, pp60, 1992
- 8) Salzman M : Survival in glioblastoma. Historical perspective. Neurosurgery 7 : 435-439, 1980
- 9) Tachibana O, Yamaguchi N, Yamashita T, et al : Radiation necrosis of the optic chiasm, optic tract, hypothalamus, and upper pons after radiotherapy for pituitary adenoma, detected by gadolinium-enhanced, T1-weighted magnetic resonance imaging. Neurosurgery 27: 640-643,1990
- 10) Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant gliomas. J Neurosurg 64:53-57, 1986
- 11) Walker MD, Strike TA, Sheline GE : An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. Int J Rad Oncol Biol Phys 5 : 1725-1731, 1979
- 12) Yamashita T, Yamashita J, Shoin K: Neurotoxicity of local administration of two nitrosoureas in malignant gliomas. Neurosurgery 26:794-800, 1990
- 13) 山下純宏：グリオーマの放射線治療。Neurosurgeons 2:49-61,1982
- 14) 山下純宏、川村哲朗、正印克夫：悪性グリオーマに対する自家骨髄移植を併用した大量化学療法…骨髄造血